

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM Juiz de Direito Dr Rafael Lopes Lorenzoni

PROCESSO Nº.: 50008678720238130704

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Unaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. C. B. M.

IDADE: 55 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Panitumumabe, 400MG/M2 na primeira dose (644/MG) e 500MG/M2 a cada 15 dias a partir da segunda dose em diante (800MG/MG)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C18.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de doença metastática e exame mutação KRAS Selvagem

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 67.496, 79.379

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003653

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 01 - O tratamento é eficaz e recomendado para o caso da paciente? 02 - O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora da paciente? 03 - A demora na realização do procedimento poderá ocasionar sequelas e/ou lesões irreversíveis ou piora do quadro de saúde da paciente? 04 - Existem outros tratamentos considerados eficazes para a paciente? 05-O medicamento está registrado na ANVISA? 06- Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula? 07- Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? 08- Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? 09 - O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)? 10- Há Protocolo Clínico e

Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é. 11- Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente? 12- O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão? 13 - Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)? 14 -Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 12/12/2022, trata-se de MCBM, **54 anos, apresentando cancer de cólon. Submetido a quimioterapia. Em acompanhamento oncológico com doença metastática e exame de mutação KRAS selvagem.** No momento não há outra opção terapêutica no SUS para a paciente. **Necessita panitumumabe, 438mg EV a cada 14 dias, por 12 meses, droga que apresenta taxa de resposta de 57 vs 48%, SLPD 10 vs 8,6 meses e aumento da SG de 23,9 vs 19,7 meses.**

O câncer colorretal (CCR) é uma nomenclatura que designa o câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto), incluindo o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal, a despeito das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e de canal anal. É um dos tumores mais comum do trato digestivo, e geralmente é mais frequente após a sexta década de vida, ocorrendo em até 90% de todos os casos, em pacientes com idade superior a 50 anos.

Derivam na grande maioria dos casos de pólipos adenomatosos, neoplasias benignas do trato gastrointestinal, que sofre malignização com o tempo, sob influência de fatores genéticos e ambientais. Em sua gênese além dos fatores ambientais, condições hereditárias como polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose denominado síndrome de Lynch, síndrome do carcinoma colorretal

hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers; e processos inflamatórios também estão envolvidos. Assim pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, e colite ulcerativa têm risco estimado aumentado de desenvolver CCR, do que a população geral sendo este maior na colite risco 40% a mais, após 25 anos de doença.

Até 85% dos CCR ainda são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreio para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde, seu diagnóstico é determinado por meio do exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou por peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico. O exame radiológico contrastado do cólon, conhecido como **enema opaco, deve ser reservado para quando existe contra-indicação ou não há acesso à colonoscopia. Metástases intra-abdominais e pélvicas** devem ser **investigadas por** ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), e **pulmonares por radiografia simples de tórax ou TC, a critério médico.** Na suspeita clínica de câncer retal é **mandatório o exame proctológico, com retossigmoidoscopia visando a identificação do local da lesão e obtenção de biópsia para exame histopatológico.** Para **casos confirmados da doença, o US endorretal deve ser realizado, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto. A TC por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.**

O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. **O principal proto-**

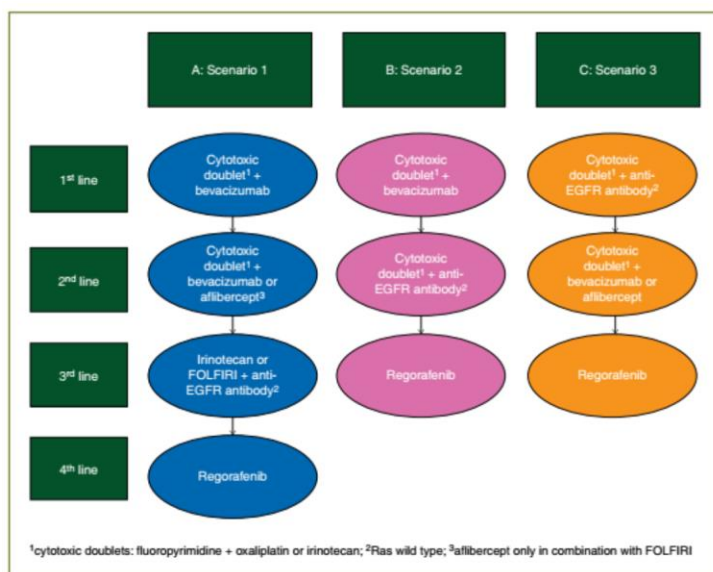
oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os métodos de teste de mutação do gene RAS, não são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Baseiam-se principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise de alta resolução da curva de desnaturação do DNA, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo de fragmentos de restrição do DNA genômico e ajudam no direcionamento do tratamento.

O CCR é classificado de acordo com a extensão da infiltração da parede intestinal e conforme a presença ou ausência de disseminação para os linfonodos ou órgãos distantes, como fígado e pulmões. A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum aceito para estadiar cancer. O estadiamento é ferramenta potente para direcionar o tratamento e avaliar o prognóstico dos pacientes. Assim considera-se que nos seus estágios iniciais, sem comprometimento de outros órgãos, o CCR apresenta bom prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 65,1% segundo o National Cancer Institute. Na doença localizada com tumor confinado ao sítio primário (39% dos casos), a sobrevida relativa estimada é de 91%, 44 a 83% dependendo do acometimento linfonodal, estágio III. Em 21% dos casos a doença é metastática (CCRm), considerado estágio IVA ou IVB, a sobrevida cai para 8-13,5%. O local mais comum de metástases é o fígado, que chega a representar o único sítio de metástase em 20-35% dos casos, já que a principal drenagem local se faz pela circulação porto-hepática. Estima-se que as metástases hepáticas afetem a cada ano quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR em todo mundo, sendo responsável por dois terços das mortes nesses pacientes, com sobrevida média sem tratamento de 5 a 12 meses.

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção

cirúrgica do tumor primário. Para a fase inicial é recomendada a cirurgia, com retirada da parte afetada do intestino e nódulos linfáticos próximos à região. Posteriormente, **a radioterapia (RxT) associada ou não à quimioterapia (QT) é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral. Em caso de metástases, as chances de cura se tornam reduzidas. A terapia alvo tem sido usadas nesses pacientes com metástases,** com base na presença de mutações do gene RAS, já que aproximadamente 44% dos CCRm apresentam essas mutações. De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica do inglês European Society for Medical Oncology (**ESMO**), **o tratamento sistemático de QT do CCRm pode ser realizado com: agentes citotóxicos** (oxaliplatina, fluoropirimidinas, leucovorin, irinotecano); **agentes biológicos anti fator de crescimento endotelial vascular anti-VEGF** (aflibercepte, bevacizumabe,), **anti fator de crescimento epidérmico fator de crescimento epitelialr (anti-EGFR)** (panitumumabe, cetuximabe,) e **inibidores multiquinases** (regorafenibe). **O uso destas medicações é condicionado às características individuais do cuidado dedicado ao paciente,** sendo de grande importância o conceito de cuidado contínuo na escolha da **estratégica de um regime ou a sequência nas diferentes linhas.** Tem sido demonstrado que quando um número maior dos pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também possa ser extrapolado aos agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos e o uso de citotóxicos concomitante a agentes biológicos tem sido instituído como opção de primeira linha. **A escolha de um dos cenários dependerá da caracterização molecular do tumor, do objetivo do tratamento, da toxicidade dos agentes, do conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm elevada atividade em linhas mais tardias e das expectativas do paciente. As mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinados tratamento, assim o status mutacional de RAS é fator crítico no uso de terapias alvo. O**

quadro abaixo **elucida as opções de tratamento para cada cenário.**



O panitumumabe é um anticorpo monoclonal humano, que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor EGFR, bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. Entretanto, esta inibição é dependente do estado mutacional dos éxons 2, 3 e 4 e oncogenes KRAS E NRAS, assim os benefícios desse tratamento está restrito a pacientes cujos tumores não apresentam mutação de genes RAS. Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR; em combinação com QT à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5- fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua; como agente único em pacientes com falha da terapia convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. Também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em combinação com radioterapia para doença localmente avançada de pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia e em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática. Seus **efeitos colaterais mais comuns, grau 3 e 4, são:**

toxicidade cutânea, neutropenia, diarreia, embolia pulmonar, insuficiência renal aguda e toxicidade neurológica. No estudo PRIME (Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy), pacientes foram randomizados para o tratamento de primeira linha baseado em FOLFOX com ou sem panitumumabe, independentemente do status EGFR ou KRAS, para avaliar o potencial dessas mutações como preditoras de resposta negativa. No subgrupo com KRASwt (60% da população do estudo), panitumumabe com FOLFOX teve a sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente melhorada em comparação com FOLFOX sozinho (9,6 vs 8,0 meses, respectivamente; P= 0,02), porém sem ganhos relevantes em sobrevida geral (SG) (23,9 vs 19,7 meses; P = NS). Posteriormente, em uma análise retrospectiva do mesmo estudo, foi demonstrado que os pacientes com status RASwt, submetidos à combinação com panitumumabe experimentaram um aumento de 5,8 meses na SG (26 vs 20,2 meses; P =0,04), enquanto que para os pacientes com RASmt, a SG foi melhor para quem não recebeu panitumumabe (15,6 vs 19,2 meses; P=0,034). O papel de panitumumabe em combinação com FOLFIRI como tratamento de segunda linha melhorou significativamente SLP e TR em pacientes com tumores KRASwt, porém sem ganhos significativos em SG. Os resultados da análise de RAS foram recentemente apresentados, no entanto, mesmo na subpopulação de pacientes com tumores RASwt, panitumumabe não melhorou significativamente a SG. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o panitumumabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a SLP (evidência de moderada a alta qualidade), SG (evidência de alta qualidade) e TR (evidência de moderada a alta qualidade) mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCRm de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que pessoas com mutações no KRAS não podem

beneficiar destes medicamentos (mutante KRAS), mas os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam. Também sugerem que **pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas,** ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS (conhecido como 'tipo selvagem estendido RAS'). **Os estudos demonstraram aumento pouco expressivos na SLP de 1,6 meses com a adição de panitumumabe ao regime de QT de primeira linha e de 1 a 2 meses na SLP se adicionado a QT de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI) em pacientes com CCRm e KRAS do tipo selvagem,** com bom status de desempenho e função orgânica adequada, **sem evidência de melhora SG. Também a Diretriz da Associação Brasileira de Medicina enfatiza que seu uso em CCRm e KRAS tipo selvagem, em adição ao esquema de quimioterapia de primeira linha (FOLFOX-4) acrescentou 1,6 meses na SLP, sem mostrar melhora na SG.** Quando associado com **esquema quimioterápico de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI), em pacientes com bom status performance e adequada função orgânica, acrescentou 1 a 2 meses na SLP sem mostrar também resultado favorável com aumento na SG.** As agências internacionais como o National Institute for Clinical Excellence (NICE) **recomenda o uso de panitumumabe e cetuximabe como opções para o tratamento de primeira linha para pacientes com CCRm KRAS selvagem em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI desde 2017 e manteve sua recomendação negativa para a utilização de bevacizumabe para o tratamento de primeira linha.** O Scottish Medicines Consortium (SMC) **aconselha que a escolha do tratamento de primeira linha considere as condições do paciente (comorbidades e objetivo global do tratamento).** Para pacientes com bom desempenho dos órgãos, as opções recomendadas são: **FOLFOX ou capecitabina e FOLFIRI.** O panitumumabe não é recomendado como monoterapia para pacientes com CCRm KRAS mutado após falha com QT. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) **propõe QT como tratamento**

de primeira linha, geralmente FOLFOX e FOLFIRI, em combinação com bevacizumabe desde 2014. Bevacizumabe também é recomendado em associação a capecitabina para pacientes não elegíveis à QT com oxaliplatina ou irinotecano. O cetuximabe tem seu uso limitado à terceira linha em pacientes KRAS selvagem refratário a QT. **O panitumumabe é recomendado como primeira linha em associação à QT para pacientes KRAS selvagem com contraindicação ao bevacizumabe.** A agência australiana Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) subsidia o uso de bevacizumabe desde 2020. O cetuximabe e o panitumumabe também são recomendados como tratamento inicial e continuado do CCRm para: paciente KRAS selvagem; situação funcional ≤ 2 ; falha no tratamento com QT de primeira linha ou progressão após tratamento de primeira linha com pembrolizumabe, em casos de CCRm com deficiência das proteínas mismatch repair-deficient (dMMR); e em monoterapia ou associado a QT.

O SUS disponibiliza cirurgia, RxT e QT baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI). A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR, a critério médico, com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III), e relata que não se encontra definido o papel da QT com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe e panitumumabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis para o CCR com recidiva, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: RxT paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; QT paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares. A QT pré-operatória está indicada para doentes com câncer

de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. **Não há definição quanto ao papel da quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe/panitumumabe previamente à cirurgia.** A utilização do cetuximabe, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica, porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Neste contexto, esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos não randomizados e comparativos. Ainda, **segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de QT, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes.** A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) **avaliou em 2022 quanto a incorporação anticorpos monoclonais Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do CCRm irressecável (estágio IV), em associação à QT, com recomendação preliminar desfavorável a incorporação. Considerou que a evidência científica aponta benefícios marginais, com ganho em termos de SG inexistente ou pouco significativo, não justificando o impacto orçamentário estimado para o tratamento com a associação dos anticorpos monoclonais. A avaliação econômica observou-se que estas estratégias apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI. A avaliação de custo-efetividade demonstrou que o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI**

+ Panitumumabe + Bevacizumabe são as alternativas com menores razões de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação à QT com FOLFIRI isolada, com RCEI nos valores de R\$145.479 e R\$184.262, respectivamente, já que segundo a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) o seu preço máximo ao consumidor na apresentação 20mg/ml frasco de 20ml é de R\$9.111,85 e de R\$2.277,95 frasco 5ml.

É importante destacar que **pacientes com doença crônicas com possibilidade de avanço todas as opções terapêuticas devem ser ofertadas ao paciente**, conforme o estagio na mesma. **Nos casos de doença não responsiva a tratamento que possibilite a cura, como no CCR avançado em estágio IV**, é importante segundo a OMS, **ofertar cuidados paliativos**, Tais cuidados estão centrados no paciente e sua família, visando uma modificação de abordagem terapêutica que promova a qualidade de vida do pacientes e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, com a identificação precoce e tratamento da dor e problemas de natureza física, psicossocial e espiritual. O SUS disponibiliza tais cuidados por meio do Programa Melhor em Casa e a Saúde Suplementar por meio de serviços de atenção domiciliar. Além disto no SUS as Unidades/Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia são hospitais credenciados, públicos ou filantrópicos, com recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral ao paciente portador de câncer, o que inclui o fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento desses pacientes. Assim, cabe a este centro/unidade habilitado à prestar assistência oncológica pelo SUS, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos, a responsabilidade pelo fornecimento do melhor tratamento ao paciente podendo optar pela medicação adequada, sendo responsável pelo fornecimento do medicamento antineoplásico. Ainda assim, **a despeito do tratamento com panitumumabe apresentar impacto de poucos meses**

na SG e SLPD e apesar do ter um custo de tratamento superior as demais opções existentes e ter pouco impacto pode ainda assim ser usado, pois:

- o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial;
- **valor de reembolso pelo SUS, será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRma dinâmica do tratamento oncológico;**
- há situações onde o recurso transferido pelo sistema APAC é suficiente para cobrir o tratamento;
- pelo procedimento APAC de tratamento com panitumumabe do CCR por pacientes no âmbito do SUS não está inviabilizado;
- assim pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem, dentro da dinâmica do tratamento oncológico.

Conclusão: trata-se de paciente **54 anos, apresentando cancer de cólon. Submetido a quimioterapia. Em acompanhamento oncológico com doença metastática e exame de mutação KRAS selvagem.** No momento não há outra opção terapêutica no SUS para a paciente. **Necessita panitumumabe, 438mg EV a cada 14 dias, por 12 meses, droga que apresenta taxa de resposta de 57 vs 48%, SLPD 10 vs 8,6 meses e aumento da SG de 23,9 vs 19,7 meses.**

O CCR é um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo diagnosticado tardiamente, quando já há disseminação da doença, em 85% dos pacientes. O fígado local mais comum de metástases dos pacientes. O prognóstico na doença avançada é a cirurgia do tumor primário e linfonodo regionais. A radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral e a quimioterapia indicada na doença avançada. O uso de quimioterápicos está condicionado à caracterização molecular do tumor, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento

de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e as expectativas do paciente, dados não apresentados neste caso.

O panitumumabe, anticorpo monoclonal antagonista competitivo ao domínio extracelular EGFR. Indicado pela Anvisa para o tratamento de pacientes com CCRm RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR. É importante destacar que, a atividade de anticorpos anti-EGFR, como o panitumumabe e cetuximabe, é restrita aos tumores com RAS selvagem, não sendo recomendado seu uso em RAS mutante. As Diretrizes da AMB, revisão da Cochrane e outros ensaios clínicos têm demonstrado que seu uso associado a quimioterapia tem benefício em aumentar em poucos meses a SG e SLP, assim como a TR, em pessoas com CCRm de tipo selvagem KRAS exon 2 ou estendido RAS, mas não tem benefício nas com mutações no KRAS. Pesquisas recentes também sugerem que pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas. A Conitec avaliou em 2022 quanto a incorporação de anticorpos monoclonais Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do CCRm irressecável (estágio IV), em associação à quimioterapia, com recomendação preliminar desfavorável a incorporação. Foram discutidos dados sobre as evidências que avaliam taxa de resposta ao tratamento e ressecabilidade do CCRm restrito ao fígado que demonstraram escassa evidência de benefício do tratamento de pacientes com CCRm RAS selvagem, com cetuximabe ou panitumumabe em adição ao esquema quimioterápico tradicional. Trata-se de dados de eficácia e segurança provenientes de um ECR de fase II, unicêntrico e de baixa qualidade metodológica. Apesar de haver correlação, os anticorpo monoclonais não se mostraram superiores ao tratamento já disponível, mesmo em evidências adicionais. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o pamitumuimabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a SLPD

(evidência de moderada a alta qualidade), **SG** (evidência de alta qualidade) e **taxa de resposta tumoral** (evidência de moderada a alta qualidade) **mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCRm de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS** (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que **pessoas com mutações no KRAS não podem beneficiar destes medicamentos** (mutante KRAS), **mas os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam**. Também sugerem que **pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas**, ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS. **As pesquisas mostraram que o aumento da SLPD e SG refletem aumento de meses das mesmas, que significando ganho real em relação ao tratamento proposto pelo SUS de poucos meses**. A Conitec avaliou em 2022 quanto a incorporação anticorpos monoclonais Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do CCRm irressecável (estágio IV), em associação à QT, com recomendação preliminar desfavorável a incorporação. Considerou que a evidência científica aponta benefícios marginais, com ganho em termos de SG inexistente ou pouco significativo, não justificando o impacto orçamentário estimado para o tratamento com a associação dos anticorpos monoclonais. A avaliação econômica observou-se que estas estratégias apresentaram ganhos incrementais em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI. A avaliação de custo-efetividade demonstrou que o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe são as alternativas com menores (RCEI) em relação à QT com FOLFIRI isolada, com RCEI nos valores de R\$145.479 e R\$184.262, respectivamente, já que segundo a tabela da CMED o seu preço máximo ao consumidor na apresentação 20mg/ml frasco de 20ml é de R\$9.111,85 e de R\$2.277,95 frasco 5ml. Assim, **essa droga não é custo efetiva para ser usada no SUS e não faz parte das drogas**

disponibilizados pelo mesmo, mas pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem. O SUS disponibiliza tratamento cirúrgico, radio e quimioterápico baseado no uso de 5-fluorouracil e leucovorin infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI), que podem ser usados no paciente.

Deve ser enfatizado, que na fase avançada da doença, como descrito neste caso, os pacientes têm prognóstico bastante reservado e os tratamentos devem procurar aumento em sua qualidade de vida, conforme definido pela OMS. O uso deste tratamento com panitumumabe está condicionado à caracterização molecular do tumor, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR e as expectativas do paciente, o que não foi informado. Ainda assim, se indicado apresenta resultado de sobrevida pouco significativo (poucos meses) como descrito pelo próprio médico assistente, SLPD 10 vs 8,6 meses e aumento da SG de 23,9 vs 19,7 meses (incremento de 1,4 meses na SLPD e 4,2 meses na SG), sem possibilidade de cura, as custas de efeito colateral e de um alto custo econômico em relação aos melhores cuidados paliativos disponíveis tanto no SUS. Entretanto pela organização da atenção oncológica no SUS, as Unidades/Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia são responsáveis por ofertar o melhor tratamento aos pacientes, podendo optar pela medicação adequada, sendo responsável pelo seu fornecimento do medicamento antineoplásico como o panitumumabe, mesmo que tenha um custo superior as demais opções existentes.

IV – REFERÊNCIAS:

1- Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art. No.: CD007047. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD00704.pub2/media/CDSR/CD007047/CD007047.pdf>.

2- Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 958, de 26 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 324 Janeiro/2018. 68p. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Brasília, Janeiro de 2018. 68p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf.

4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação abril de 2022. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Brasília, abril/2022. 19p. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220427_Relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_CP_25.pdf.

5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório para a sociedade nº 340 de Julho de 2022. Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Disponível

em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220803_relsoc_440_antico rpos _monoclonais.pdf

6. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico - Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular - Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irresssecável (estágio IV), em associação à quimioterapia (QT). Portaria SCTIE/MS no 68 de 18 de Julho de 2022 <https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2022/07/portaria68.pdf>.

7. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretriz da SBOC de 2020 para Câncer avançado colorretal. Disponível em https://www.s boc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_C%C3%B3lon_avan_%C3%A7ado.pdf.

8. Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira. Diretrizes AMB 2016. Câncer colorretal metastático: tratamento com Panitumumabe. São Paulo, 2016. 48p. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%C3%82NCER_COLORRETAL_META%C3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%C3%82NCER_COLORRETAL_META%C3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores(1)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf).

9. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. **Int J Color Dis.** 2017;32(8):1179–90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871>.

10. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Miner L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino

T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D, DrMed for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet.** 2013;381(9863):303-12. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61900-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61900-X/fulltext).

11. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, et al. Different toxicity of Cetuximab and Panitumumab in metastatic colorectal Cancer treatment: a systematic review and Meta-analysis. **Oncology.** 2018;94(4):191–9. Disponível em:

<https://www.karger.com/Article/Abstract/486338>.

12. Carvalho, AC. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Tese (doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, 2016. 89p. Disponível em: file:///C:/Users/f0206128/Downloads/Carvalho_AdrianaCamargode_D.pdf.

13. Metastatic colorectal cancer: treatment with panitumumab **Rev. Assoc Med Bras.** 2018;64(7):568-74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n7/1806-9282-ramb-64-07-0568.pdf>.

14. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, Barone C, Ychou M, Peeters M, Brenner B, Hofheinz RD, Maiello E, André T, Spallanzani A, Garcia-Carbonero R, Arriaga YE, Verma U, Grothey A, Kappeler C, Miriyala A, Kalmus J, Falcone A, Zaniboni A. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. **Oncologist.** 2019;24(2):185-92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369948/pdf/onco12692.pdf>.

15. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour

responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. **Int J Color Dis.** 2017;32(8):1179–90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871>.

16. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, Regenbogen SE, Blanco AM, Bray T, Cooper G, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Klapman JB, Larson DW, Lazenby AJ, Llor X, Lynch PM, Mikkelsen J, Ness RM, Slavin TP, Sugandha S, Weiss JM, Dwyer MA, Ogba N. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. **Natl Compr Canc Netw.** 2018;16(8):939-49. Disponível em: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/8/article-p939.xml?ArticleBodyColorStyles=full%20.html>.

17. Elez E, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Bando I, Safont MJ, Gallego J, Grávalos C, Arrivi A, Carrato A, Conde V, Ortiz MJ, López C, Alonso B, Mena IR, Díaz-Rubio E, Tabernero J, Aranda E. A phase 2 study of panitumumab with irinotecan as salvage therapy in chemorefractory KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer patients. **BJC.** 2019;121:378–83. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0537-z.pdf>

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA Secretaria Executiva Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Atualizada em 04/03/2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmc_2023_03_v2-1.pdf/view

V - DATA:

13/06/2023 NATJUS - TJMG